

U. Hoditz

Mainz 1974

Aus der I.Med. Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Leitung: Prof. Dr.med. H.P. Wolff

Die Wirkung von Pentagastrin auf die Resorption von
Wasser, Natrium, Kalium und Glucose im menschlichen
Jejunum

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Ulrich Hoditz
aus Wiesbaden

Mainz 1974



1. FACHBEREICH

Fachbereichsdekan: Prof. Dr.med. Fischer

Referent : Prof. Dr.med. K. Ewe

Correferent : Prof. Dr.med. H. Weis

2. KATIONEN DER MEDIZIN

2.1. Pathologie

2.2. Präventivmedizin

2.3. Gesundheitsökonomie

2.4. Hygiene

2.5. Pharmakologie

2.6. Medizinische Ethik

2.7. Biomedizin

2.8. Gesundheitsrecht

2.9. Interdisziplinäre Fachgespräche

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

- 1.1. Überblick über bisherige Untersuchungen zur Frage der Resorptionssteuerung im Dünndarm
- 1.2. Historische Entwicklung der Gastrinforschung
- 1.3. Physiologie der gastrointestinalen Hormone
- 1.4. Bisherige Untersuchungen zur Frage eines möglichen Einflusses von Pentagastrin auf die Dünndarmresorption
- 1.5. Fragestellung

II. MATERIAL UND METHODE

- 2.1. Patienten
- 2.2. Versuchsanordnung
 - 2.2.1. Sondenkonstruktion
 - 2.2.2. Platzierung
 - 2.2.3. Versuchslösung
 - 2.2.4. Methylenblauprobe
- 2.3. Messungen
 - 2.3.1. Versuchsablauf
 - 2.3.2. Intravenöse Pentagastringabe

- 2.3.3. Subcutane Pentagastringabe
- 2.3.4. Kontrolle mit physiologischer Kochsalzlösung
- 2.4. Bestimmung von Natrium, Kalium, Glucose und Polyäthylenglycol-C¹⁴
- 2.5. Berechnung
- 2.6. Statistisches Verfahren

III. ERGEBNISSE

- 3.1. Resorptionsverhältnisse während kontinuierlicher Pentagastringabe
 - 3.1.1. Wasserresorption
 - 3.1.2. Glucoseresorption
 - 3.1.3. Natriumresorption
 - 3.1.4. Kaliumresorption
- 3.2. Resorptionsverhältnisse nach einmaliger subcutaner Pentagastrininjektion
- 3.3. Resorptionsverhältnisse während kontinuierlicher physiologischer Kochsalzinfusion ohne Pentagastrin
- 3.4. Maximaler Säure-Stimulationstest
- 3.5. Kontamination
- 3.6. Kontaktdauer der Perfusionslösung mit dem Darm

IV. DISKUSSION

- 4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

- 4.2. Bedeutung der einmaligen subcutanen Penta-
gastringabe
- 4.3. Bedeutung der Injektion von physiologischer
Kochsalzlösung ohne Pentagastrinzusatz
- 4.4. Diskussion der Resorption von Wasser, Natrium,
Kalium und Glucose
 - 4.4.1. Wasserresorption
 - 4.4.2. Natriumresorption
 - 4.4.3. Kaliumsekretion
 - 4.4.4. Glucoseresorption
- 4.5. Diskussion unterschiedlicher Methoden
 - 4.5.1. Ballonverschluß und Magensekretabsaugung
 - 4.5.2. Dünndarmlokalisation der Meßstrecke
 - 4.5.3. Unterschiedliche Glucosekonzentrationen
- 4.6. Mögliche Motilitätseinflüsse auf die Ergebnisse
- 4.7. Diskussion der Frage einer Pentagastrinwirkung
auf die Motilität
- 4.8. Zusammenfassung der Diskussionsergebnisse

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATURÜBERSICHT

I. EINLEITUNG

1.1. Die vielfältigen bisher durchgeführten Studien, die sich mit der Resorption von Wasser, Glucose und Elektrolyten im Dünndarm befaßt haben, zeigen, daß die Resorptions- bzw. Sekretionssteuerung teils vom Angebot (Konzentration), teils von anderen aktiven Mechanismen abhängig ist. In neuerer Zeit wurde diskutiert, ob die gastrointestinalen Hormone an der Regulation der intestinalen Resorption beteiligt sind. Bisher haben sich aber nur wenige Untersucher mit der Frage befaßt, ob Gastrin bzw. das synthetische Analogon Pentagastrin die Resorptionsverhältnisse im Dünndarm zu beeinflussen vermag. Neben den, insbesondere für Untersuchungen am Menschen zu überwindenden technischen Schwierigkeiten (geeignete Sondenkonstruktion) ist die Ursache dafür in der Gastrinforschung zu sehen, der es erst in den letzten Jahren gelang, mit dem synthetisch hergestellten Pentagastrin ein hochaktives, dem Gastrin praktisch gleichwertiges "Hormon" zu liefern, das, exakt dosierbar, für derartige Untersuchungen als ideal bezeichnet werden kann.

1.2. Da Pentagastrin successive und systematisch aus der Gastrinforschung hervorgegangen ist, verdient die historische Entwicklung der Gastrinforschung einer breiteren Ausführung:

1905 stellte Edkins erstmals die Theorie auf, daß es ein spezifisches Hormon geben müsse, das die Magensäure stimuliert. Er prägte schon damals den Begriff des Gastrins. (Edkins)

Komarov erkannte 1938, daß Gastrin eine Proteinstruktur hat. (Komarov)

Weiter gelang es Gregory und Tracy 1959 Gastrin in einer histaminfreien Fraktion zu liefern. (Gregory und Tracy 1959)

1961 reproduzierte Blair nochmals Edkins Experimente, diesmal allerdings mit einem histaminfreien Präparat und konnte somit dessen "Gastrinhypothese" bestätigen (Blair et al.) Mit einer verfeinerten Methode gelang es Gregory und Tracy 1964 nachzuweisen, daß es sich beim Gastrin des Schweins (genauer zwei Gastrine G I und G II) um Polypeptide handelt. (Gregory und Tracy 1964)

1966 konnte Gregory die menschlichen Gastrine (G I und G II) aus der Antrum mucosa isolieren. (Gregory et al, 1966)

Kenner, Gregory et al. fanden in den folgenden Jahren die Peptidstruktur aller Gastrine und entwickelten deren Syntheseverfahren. (Beacham et al., Bentley et al.)

Die gesamte physiologische Aktivität des Gastrins wird von dem C-endständigen Tetrapeptidamid: Tryptophan, Methionin, Asparginsäure und Phenylalanin-NH₂ entwickelt. Das synthetische Analogon zu Gastrin, Pentagastrin, (entwickelt von I.C.I., Imperial Chemicals Industries LTD.) hat zur funktionellen Tetrapeptidsequenz ein t-bu-

tyloxy-carbonylalanin angefügt. Gegenüber dem natürlichen Gastrin besitzt Pentagastrin in Hinsicht auf die Magensäuresekretion die gleichen Eigenschaften, wenn es auch, auf die Konzentrationen bezogen, geringer wirksam ist. (Wormsley et al.)

1.3. Neben Gastrin werden noch Cholecystokinin (CCK)

und Sekretin zu den bisher isolierten und chemisch identifizierten gastrointestinalen Hormonen gezählt.

Bisher ließen sich folgende Wirkungen dieser Hormone nachweisen: Gastrin bewirkt eine Steigerung der Säureproduktion des Magens und Enzymproduktion des Pankreas. CCK fördert die Enzymproduktion des Pankreas und Sekretin steigert die Pepsinsekretion des Magens sowie Bicarbonatproduktion des Pankreas.

Alle drei Hormone bewirken eine Zunahme der Magenmotilität, der Sekretion der Brunnerschen Drüsen sowie der Insulinproduktion. CCK und Gastrin fördern die Gallenblasenkontraktion.

Da diese Effekte mit pharmakologischen Dosen erhalten wurden, ist noch nicht sicher geklärt, ob die gastrointestinalen Hormone in physiologischen Konzentrationen dieselben Wirkungen haben. Darüberhinaus werden in den letzten Jahren auch teils synergistische teils antagonistische Wechselwirkungen der gastrointestinalen Hormone untereinander diskutiert, die möglicherweise die Untersuchungen von Wirkungen

einzelner Hormone erschweren und auch in dieser Arbeit ein besonderes Problem darstellen (siehe auch Kap.4.5.1.) (Grossman).

Es konnte gezeigt werden, daß das cyclische AMP in der Mucosazelle einen wesentlichen Einfluß auf den Wasser- und Elektrolyttransport im Dünndarm hat. Da das cyclische AMP den Energieträger darstellt, über den Hormone die Funktion der endokrinen Organe beeinflussen, ist es denkbar, daß gastrointestinale Hormone auf den Wasser- und Elektrolyttransport im Dünndarm wirken.

1.4. Eine Reihe bisheriger Untersuchungen, die sich mit dem Einfluß von Gastrin und Pentagastrin auf die Dünndarmresorption befaßt haben, ergaben teils sich widersprechende Ergebnisse zu diesem Fragenkomplex: Gardner untersuchte in vitro am unteren Drittel des Hamsterdünndarms die Veränderungen der Wasser- und Elektrolytverhältnisse unter der Gabe von Schweinegastrinextrakt.

Unter Gastrinzugabe zeigte sich eine deutliche Abnahme der Natrium- und Wasserresorption, während die Kaliumtransportverhältnisse unbeeinflußt blieben. (Gardner et al.)

Bei den Untersuchungen von Gingell handelt es sich um Experimente an Hunden, denen Fisteln an isolierten Jejunum- und Ileumschlingen angelegt wurden. Unter gleichzeitiger Pentagastrininfusion wurde

eine modifizierte Tyrode-Lösung instilliert und anschließend untersucht. Während einer Infusionsrate von 4 μg und 8 $\mu\text{g/Kg/Std}$ Pentagastrin erfolgte eine signifikante Reduktion der Natrium- und Wasserresorption im Ileum.

Im Jejunum zeigte sich unter der Gabe von 4 μg und 8 $\mu\text{g/Kg/Std}$. Pentagastrin eine deutliche Zunahme der Kaliumsekretion, die Natrium- und Wasserresorption blieb jedoch unverändert. (Gingell et al.)

Bynum untersuchte die Resorptionsverhältnisse an isolierten Jejunum- und Ileumschlingen von Hunden und fand unter intravenöser Pentagastringabe eine deutliche Konzentrationszunahme von Wasser, Natrium, Kalium und Glucose. (Bynum et al.)

Untersuchungen von Barbezat an Hunden unter Verwendung einer Thiry- Vella- Jejunumschlinge sowie einer Magenfistel ergaben während der Pentagastrininfusion eine Zunahme der Flüssigkeits- und Elektrolytmenge, während die Elektrolytkonzentration unverändert blieb. (Barbezat und Grossman)

Moshal untersuchte die Resorptionsveränderungen am Menschen im oberen und mittleren Jejunumabschnitt unter Verwendung einer 3-Lumensonde und separaten Magensonde. Es zeigte sich, daß im mittleren Jejunum unter der Gabe von Pentagastrin ein signifikanter Resorptionsrückgang von Wasser, Natrium und Glucose

zu verzeichnen war.

Im oberen Jejunum blieben die Resorptionsverhältnisse dagegen unbeeinflusst. (Moshal et al.)

Modigliani verwendete eine 5-Lumensonde mit Ballonabschluß oral der Perfusionsstrecke sowie eine separate Magensonde.

Er stellte fest, daß beim Menschen unter Pentagastrin-gabe nur in Gegenwart von Glucose im Jejunum eine Resorptionsreduktion von Natrium, Kalium und Wasser erfolgte, die Glucosekonzentration selbst blieb unverändert.

Wurde Glucose durch Mannitol ersetzt, hatte Pentagastrin keinen Einfluß auf die Wasser, Natrium- und Glucoseresorption. (Modigliani et al.)

1.5. Es soll in dieser Untersuchung geprüft werden, ob Pentagastrin in einer Dosierung, die eine maximale Stimulation der Magensekretion bewirkt, einen Einfluß auf den Transport von Wasser, Natrium, Kalium und Glucose im menschlichen Jejunum hat und damit bei der physiologischen Regulation dieser Transportmechanismen eine praktische Rolle spielt.

II. MATERIAL UND METHODE

2.1. Patienten

Die Untersuchungen wurden an 15 Patienten durchgeführt. An 11 Patienten wurde Pentagastrin kontinuierlich über eine Stunde infundiert, an 2 Patienten Pentagastrin mit einer einmaligen Injektion subcutan gegeben und an weiteren 2 Patienten als Kontrolle über 1 Stunde isotonische Kochsalzlösung intravenös infundiert (Tabelle 1).

Tabelle 1

A. Pentagastrin intravenös

	Patient, Geschlecht	Alter	Diagnose
1.	G.G. männl.	52 J.	Magenpolyp
2.	K.L. männl.	28 J.	Ulcus duodeni
3.	K.R. weibl.	56 J.	Ulcus duodeni
4.	K.B. männl.	39 J.	Ulcus duodeni
5.	E.V. männl.	39 J.	Oesophaguspapillom
6.	S.K. männl.	50 J.	Magencarcinom
7.	K.P. männl.	37 J.	Ulcus ventriculi
8.	R.G. männl.	52 J.	Ulcus duodeni
9.	H.C. männl.	42 J.	Ulcus duodeni
10.	R.L. männl.	35 J.	Pankreascarcinom
11.	K.N. männl.	35 J.	Unklare Oberbauchbeschwerden

B. Pentagastrin subcutan

	Patient, Geschlecht	Alter	Diagnose
1.	H.D. männl.	40 J.	Hiatushernie
2.	N.M. männl.	37 J.	Ulcus duodeni

C. Physiologische Kochsalzlösung intravenös als Kontrolle

1.	O.S. männl.	41 J.	Unklare Oberbauchbeschwerden
2.	R.R. männl.	24 J.	Zustand nach akuter Pankreatitis

2.2. Versuchsanordnung

2.2.1. Sondenkonstruktion

Die Perfusion erfolgte mittels einer selbstgefertigten Spezialsonde, bestehend aus 5 Polyvenylschläuchen, die mit Tetrahydrofuran (Merck) aneinandergeklebt waren (Abb. 1 u. 2). (Ewe und Summerskill)

Abb. 1:

5 - LUMEN - PERFUSIONSSONDE

(SCHEMATISCHE ZEICHNUNG)

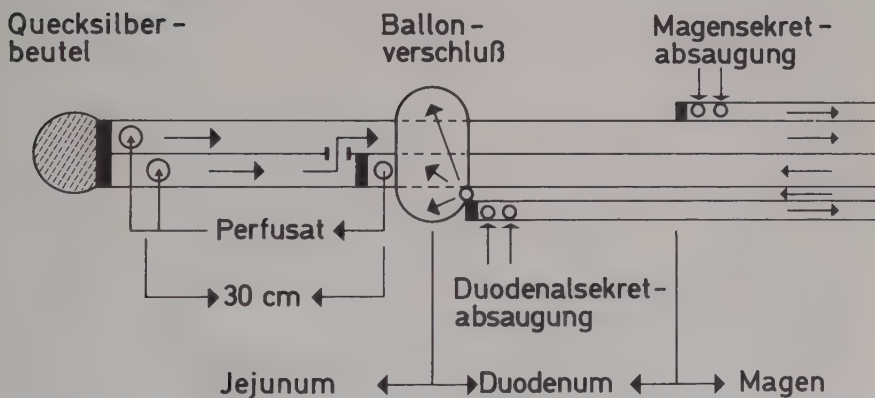
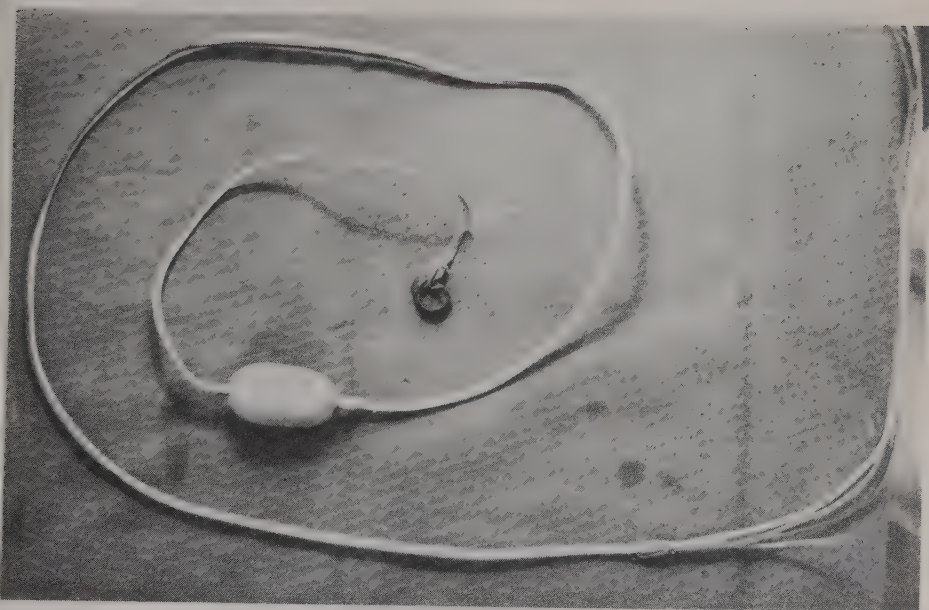


Abb. 2:

5 - Lumen - Perfusionssonde



Von der 5 Komponentensonde war ein Lumen für die Infusion und ein weiteres für die Kollektion des Perfusates bestimmt.

Der Abstand dieser beiden Öffnungen betrug entsprechend der Perfusionsstrecke 30 cm.

Ein drittes Lumen führte zu einem Ballon, der, unmittelbar oral der Perfusionsstrecke gelegen und mit einem Druck von 40 mmHg aufgeblasen, als Abschluß diente.

Oral des Ballons lag die Öffnung der 4. Einzelsonde, durch die das anfallende Duodenalsekret mit einer kontinuierlich arbeitenden Saugpumpe abgezogen wurde.

Im unteren Drittel des Magens, 30 cm oral des Ballons, lag ein 5. Lumen zur ständigen Absaugung des Magensaftes.

2.2.2. Platzierung

Die Sonde wurde unter Röntgenkontrolle mit Bildverstärker plaziert.

Die gewünschte Sondenlage galt als erreicht, wenn sich der Ballon in Höhe der Flexura duodeni-jejunalis und ein in die Sonde eingearbeiteter Metallstift (als Markierung für die unterste Öffnung des Magensekretabsaugschlauches) in Höhe der Mitte der kleinen Krümmung befanden.

In dieser Position wurde ein Segment des oberen Jejunums zwischen den 30 cm auseinanderliegenden Sondenöffnungen perfundiert.

Nach Beendigung jeder Untersuchung wurde eine
Kontrollaufnahme der Sondenlage angefertigt
(Abb. 3)

Abb. 3:



Abb. 4:

Versuchsaufbau



2.2.3. Versuchslösung

Als Perfusionslösung wurde eine modifizierte Tyrodelösung gewählt (pH 7,4) mit folgenden Bestandteilen und Konzentrationen:

KALIUM - $2,77 \pm 0,49$ mÄq/L

NATRIUM - $151,6 \pm 15,1$ mÄq/L und

GLUCOSE - $310 \pm 15,8$ mg%

Als nicht resorbierbare Leitsubstanz zur Ermittlung der Nettowasserverschiebung wurde der Perfusionsflüssigkeit Polyäthylenglycol (Mol.-Gew. 4000) in einer Gesamtmenge von 5 g/L zugesetzt, die 1μ Ci/L C^{14} markiertes PAG enthielt. (Fordtran; Shields et al; Wingate et al.)

2.2.4. Zur Schätzung der Kontaktdauer der Perfusionslösung mit dem Darm und zum Ausschluß eventueller intralumineller Schlingenbildungen der Sonde wurde nach Versuchsende 1 ml Methylenblau in den Perfusionsschlauch injiziert und die Zeit bis zum Wiedererscheinen registriert.

2.3. Messungen

2.3.1. Versuchsablauf

Die Perfusion erfolgte mit einer Desaga-Viel-schlauchpumpe. Die Durchflußrate betrug $9,3 \pm 0,6$ ml/min. Als Äquilibrationsperiode wurde eine Vorlaufzeit von 30 Minuten gewählt, um das Darmsegment auszuspülen und mit der Perfusionsflüssig-

keit in Gleichgewicht zu setzen. Die in dieser Zeit aufgefangene Flüssigkeit wurde verworfen.

Während des anschließenden Hauptversuchs (Dauer: 2 Std.) wurde das Perfusat fraktioniert in acht 15-Minuten-Perioden aufgefangen und untersucht.

Eine separate Pumpe saugte gleichzeitig die oral des Ballons im Duodenum anfallenden Sekrete ab. Eine weitere Pumpe diente zur Absaugung des Magensekrets, das im Rahmen der Magensekretionsanalyse mit max. Stimulation (Pentagastrin-Test) weiteruntersucht wurde.

Um den Grad der Kontamination (Anteil des in Duodenum und Magen übergetretenen Perfusats) zu erfassen, wurde PAX-G-C¹⁴ im Duodenal- und Magensekret bestimmt.

2.3.2. Intravenöse Pentagastringabe

In einer ersten Versuchsreihe (11 Probanden) wurde mittels einer Perfusionspumpe Pentagastrin (6 µg/kg/KG) während der 2. Stunde des Versuchs kontinuierlich i.v. infundiert.

Die Pentagastrinmenge war mit isotonischer Kochsalzlösung verdünnt in einer Perfusionsspritze auf 11,8 ml aufgezogen. Kurz vor Beginn der 2. Versuchsstunde wurde das Perfusionssystem gefüllt (Volumen 1,8 ml), 10 ml dann mit konstanter Geschwindigkeit während der 2. Stunde infundiert.

Dem Verlust der Pentagastrinmenge, die am Schluß im System verblieb, wurde vorher Rechnung getragen.

2.3.3. Subcutane Pentagastringabe

In einer 2. Versuchsreihe (2 Pat.) wurde die gesamte Pentagastrinmenge bei sonst gleichen Bedingungen nach der 1. Stunde in einer einmaligen Injektion subcutan gegeben, um dadurch kurzfristig einen höheren Serumspiegel zu erhalten und etwaige Transportveränderungen im Dünndarm deutlicher zu erfassen.

2.3.4. Kontrolle mit physiologischer Kochsalzlösung

In der dritten Versuchsreihe (2 Pat.) wurde als Kontrolluntersuchung bei sonst unveränderten Bedingungen isotonische Kochsalzlösung ohne Pentagastrinzusatz während der 2. Stunde intravenös infundiert.

2.4. Bestimmung von Natrium, Kalium, Glucose und PAG-C^{14}

Natrium und Kalium wurden mit einem Flammenphotometer (Eppendorf), Glucose enzymatisch (Eppendorf-Photometer), PAG-C^{14} scintillatorisch (Packard Tri-Carb Liquid Scintillation Spectrometer, Modell 544) als Mittelwert von jeweils 2 Einzelmessungen bestimmt.

2.5. Berechnung

Die Berechnungen wurden nach folgenden Formeln durchgeführt:

$$\text{Wasser-Resorption} = F \times \left(1 - \frac{\text{PAG}_o}{\text{PAG}_t} \right)$$

$$\text{Substanzresorption} = F \times \left(S_o - S_t \times \frac{\text{PAG}_o}{\text{PAG}_t} \right)$$

Es bedeuten:

F die Infusionsrate, PAG_o die PAG-Konzentration in der Perfusionslösung, PAG_t die PAG-Konzentration in der Kollektion, S_o die Substanzkonzentration in der Perfusionslösung und S_t die Substanzkonzentration in der Kollektion.

2.6. Statistisches Verfahren

Die Auswertung erfolgte im Verfahren der deskriptiven Statistik. Berechnet wurden Mittelwerte und 95% Vertrauensbereiche für die Mittelwerte. Die Abbildungen geben die Verläufe sowohl als Einzelwertkurve als auch Mittelwertkurve mit 95% Vertrauensbereiche für die Mittelwerte wieder.

III. ERGEBNISSE

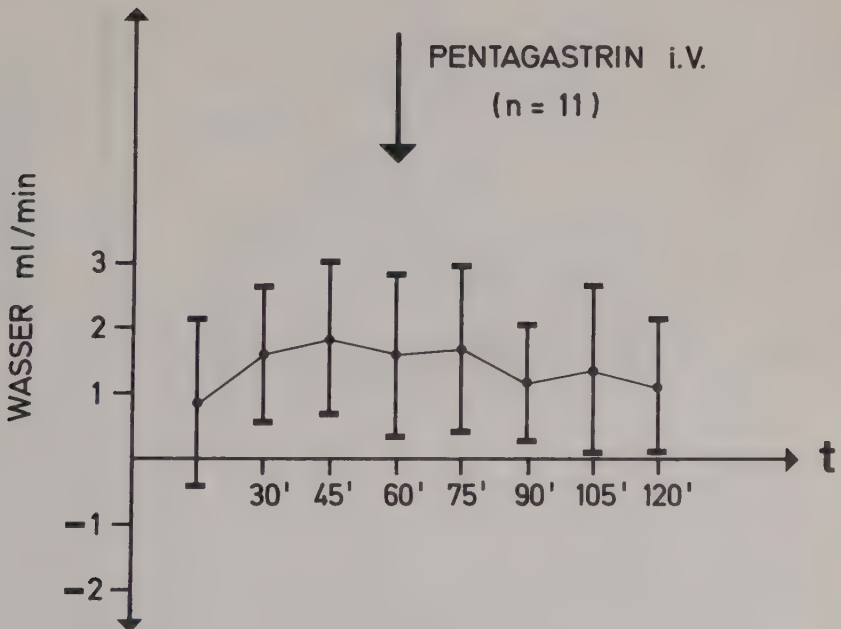
3.1. Resorption- bzw. Sekretionsverhältnisse unter kontinuierlicher Pentagastrininfusion während der 2. Stunde.

3.1.1. Wasserresorption

In Abb. 5 sind die Mittelwerte der Wasserresorption mit den entsprechenden 95% Vertrauensbereichen dargestellt. Bis auf einen Wert liegen alle Vertrauensbereiche im positiven Bereich.

Es läßt sich über 2 Stunden eine deutliche Resorption zeigen. Eine Beeinflussung der Werte nach Pentagastringabe ist nicht erkennbar.

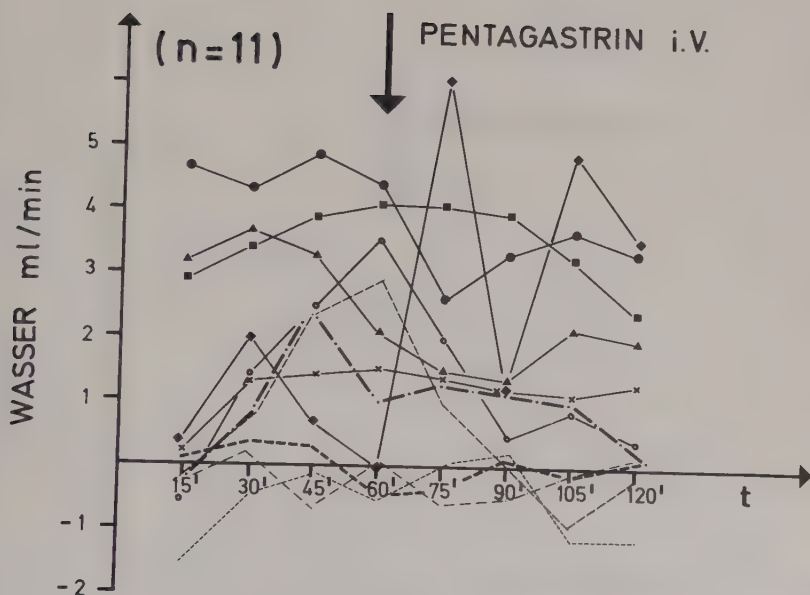
Abb. 5 :



Wie Abb. 6 zeigt, findet sich bei den einzelnen individuellen Verläufen ein recht unterschiedliches Resorptionsverhalten.

Aus Abb. 6 lassen sich folgende charakteristische Einzelverläufe darstellen (Abb. 7):

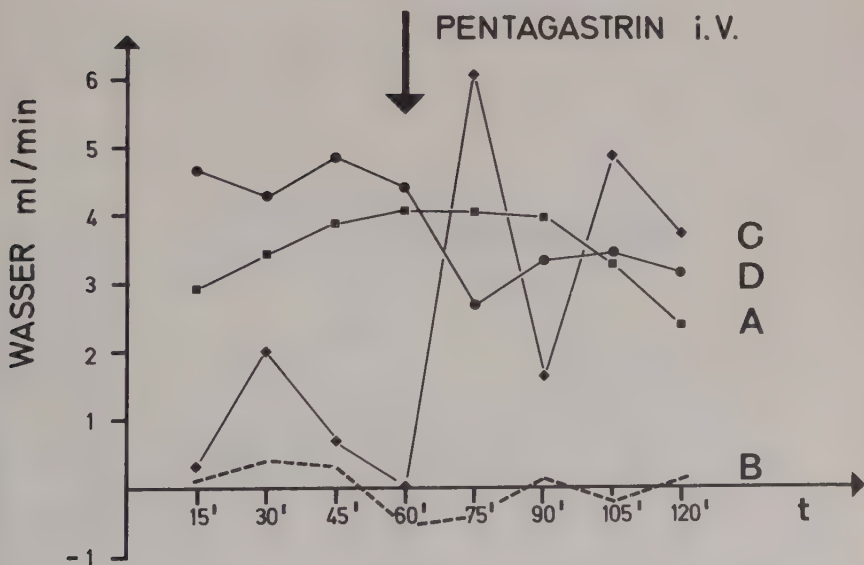
Abb. 6:



Kurve A gibt die Resorptionsleistung eines Patienten wieder, die im Vergleich zu den übrigen eine relative Konstanz aufweist und dessen Resorptionsvolumen weit über dem Durchschnitt liegt.

Kurve B dagegen zeigt bei relativ konstantem Kurvenverlauf einen (wenn auch geringen) Wechsel von Resorption und Sekretion, wobei die endgültige Leistung bei Null liegen dürfte.

Abb. 7:



Kurve A und B zeigen keine Änderungen des Resorptionsverhalten während der 2. Stunde als evtl. Folge einer Pentagastrinwirkung.

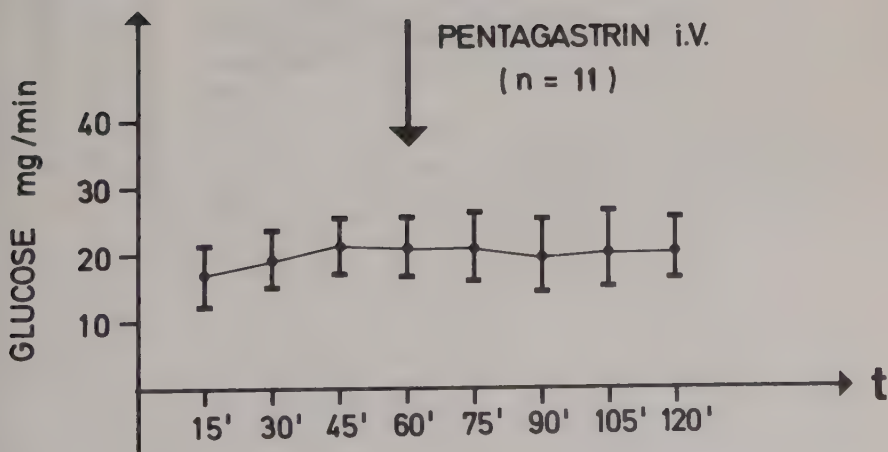
Kurve C ist ein Beispiel für das Auftreten erheblicher Resorptionsschwankungen mit deutlicher Resorptionssteigerung während der 2. Stunde.

Dagegen läßt, wie Kurve D zeigt, die Resorptionsleistung bei einem weiteren Patienten während der 2. Stunde nach.

3.1.2. Glucoseresorption

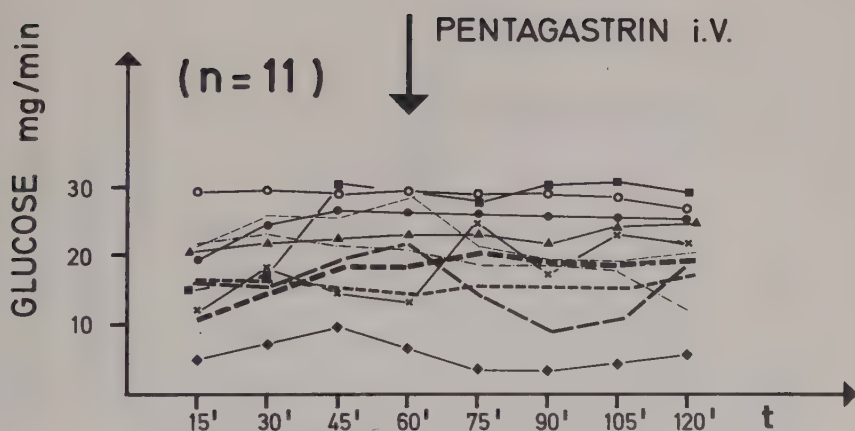
Wie Abb. 8 erkennen läßt, liegen alle Mittelwerte mit den entsprechenden 95% Vertrauensbereichen im positiven Bereich.

Abb. 8:



Insgesamt ist eine deutliche Resorption über beide Stunden festzustellen. Eine Änderung der Resorption während der 2. Stunde ist nicht zu beobachten. Auch die Einzelverläufe lassen von allen Patienten eine deutliche Resorption über die gesamte Versuchsdauer erkennen (Abb. 9).

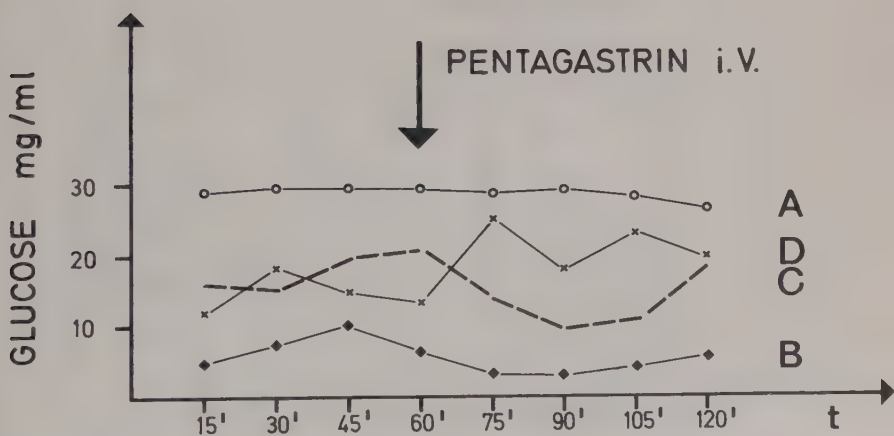
Abb. 9:



Wenn auch die Resorptionsrate pro Zeiteinheit von Person zu Person deutliche Unterschiede aufweist, (Kurve A und B, Abb. 10), so treten größere individuelle Schwankungen kaum auf.

Ein Verlauf mit Schwankungen, wie sie Kurve C darstellt, gehört zu den Ausnahmen. Den einzigen Verlauf mit einer Resorptionssteigerung während der 2. Stunde gibt Kurve D wieder.

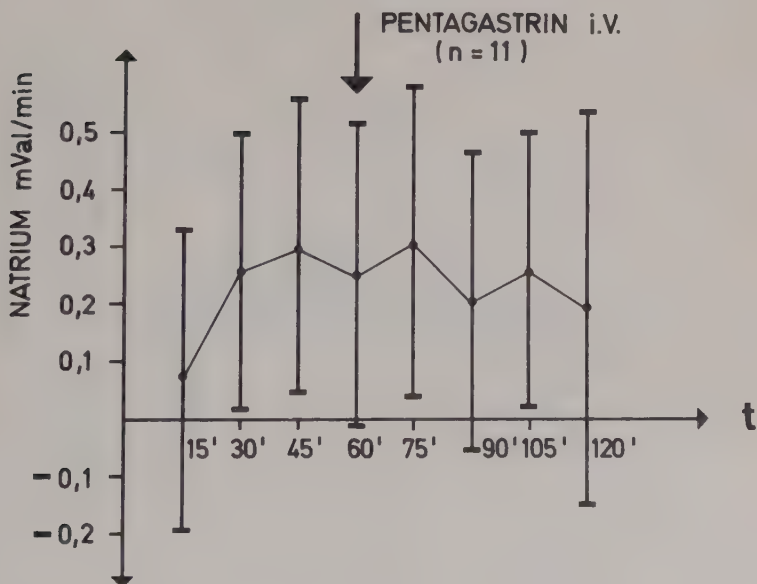
Abb. 10:



3.1.3. Natriumresorption

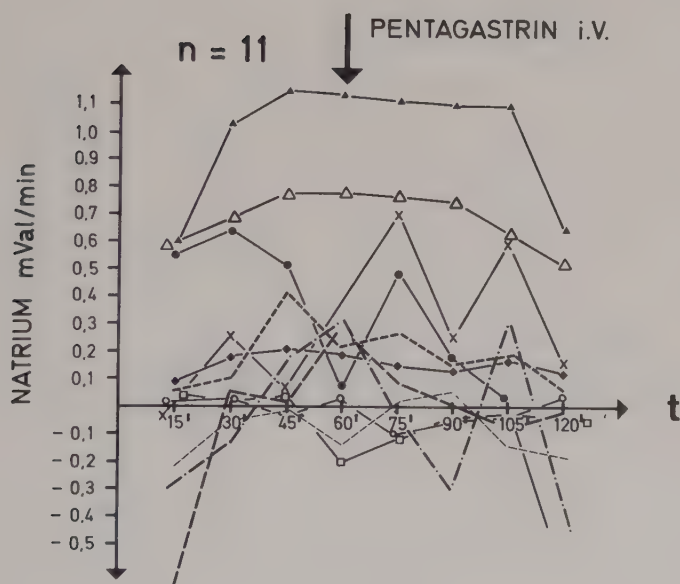
Abb. 11 zeigt die Mittelwerte der Natriumresorption mit entsprechenden 95% Vertrauensbereichen. Obwohl einige Vertrauensbereiche in den negativen Bereich gehen, ist insgesamt ein deutlicher Trend zur Resorption festzustellen. Eine Beeinflussung der Werte nach Pentagastringabe ist nicht erkennbar.

Abb. 11:



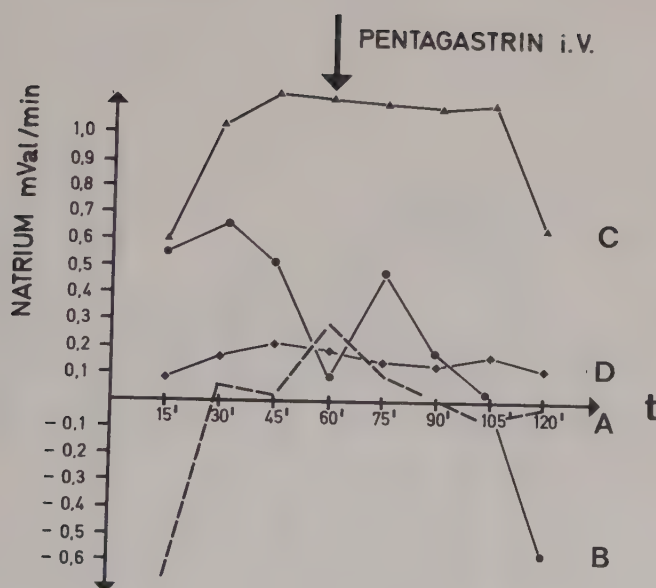
Wie Abb. 12 erkennen läßt, traten bei den Einzelverläufen erhebliche individuelle Schwankungen auf. Ausgewählte Einzelverläufe mit wiederholtem Wechsel von Natriumresorption und -sekretion sind typisch (Kurve A und B), (Abb. 13).

Abb. 12:



Hohe kontinuierliche Resorptionswerte (Kurve C) oder ein schwankungsarmer Verlauf (Kurve D) bildeten die Ausnahme. Kein Verlauf zeigte während der 2. Stunde eine auffallende Resorptionsänderung.

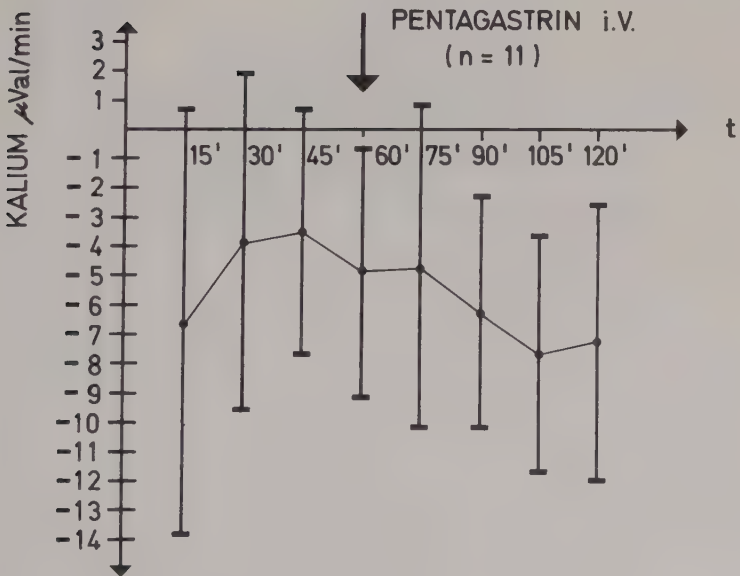
Abb. 13:



3.1.4. Kaliumresorption

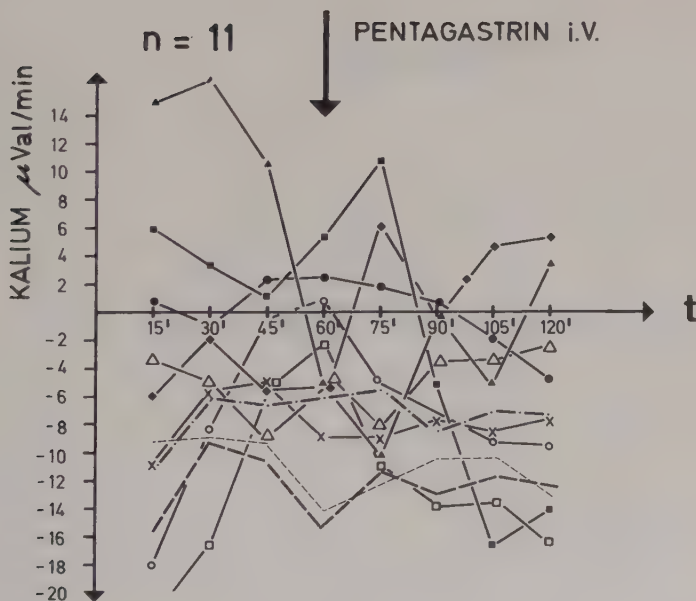
Abb. 14 zeigt die Mittelwerte der Kaliumsekretion mit den entsprechenden 95% Vertrauensbereichen. Einige Vertrauensbereiche gehen in den positiven Bereich, insgesamt jedoch ist ein deutlicher Trend zur Sekretion festzustellen. Eine Beeinflussung der Werte nach Pentagastrin-gabe ist nicht zu erkennen. Auffällige individuelle Schwankungen zeigt das Diagramm der Einzelverläufe (Abb. 15).

Abb. 14:



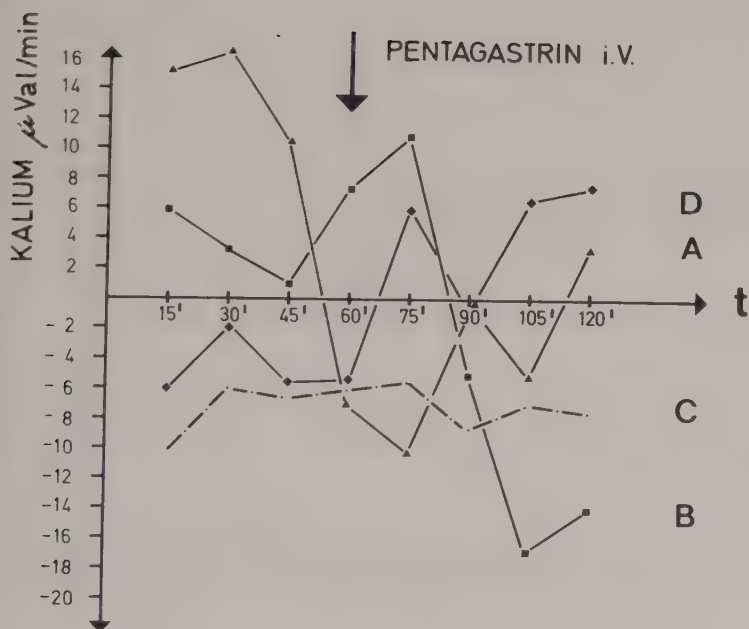
Darunter lassen sich Verläufe mit Wechsel von Resorption und Sekretion beobachten (Kurve A und B) (Abb. 16).

Abb. 15:



Ein schwankungsarmer Verlauf war die Ausnahme (Kurve C).
Den einzigen Patienten, dessen Resorptionsleistungen sich während der 2. Stunde im Sinne einer Sekretionsverminderung änderten, zeigt Kurve D.

Abb. 16:



3.2. Resorption von Wasser, Glucose, Natrium und Kalium
nach einmaliger subcutaner Injektion von Pentagastrin
Während der 2. Stunde wurde bei den 2 Patienten eine
deutliche Wasserresorption (Abb. 17), Glucoseresorp-
tion (Abb. 18), Natriumresorption (Abb. 19) und
Kaliumsekretion (Abb. 20) beobachtet.

Eine Beeinflussung der Resorption bzw. Sekretion
durch subcutan injiziertes Pentagastrin ließ sich
bei den untersuchten Stoffen nicht erkennen.

Abb. 17:

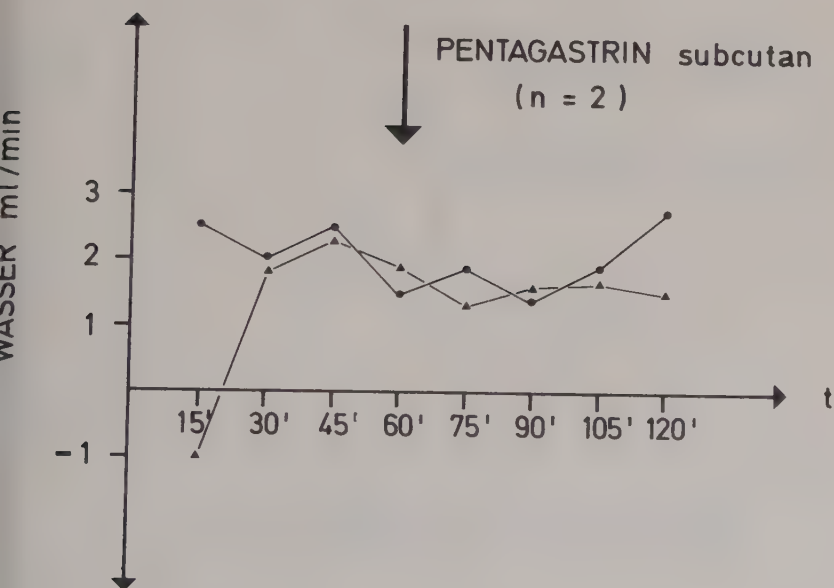


Abb. 18:

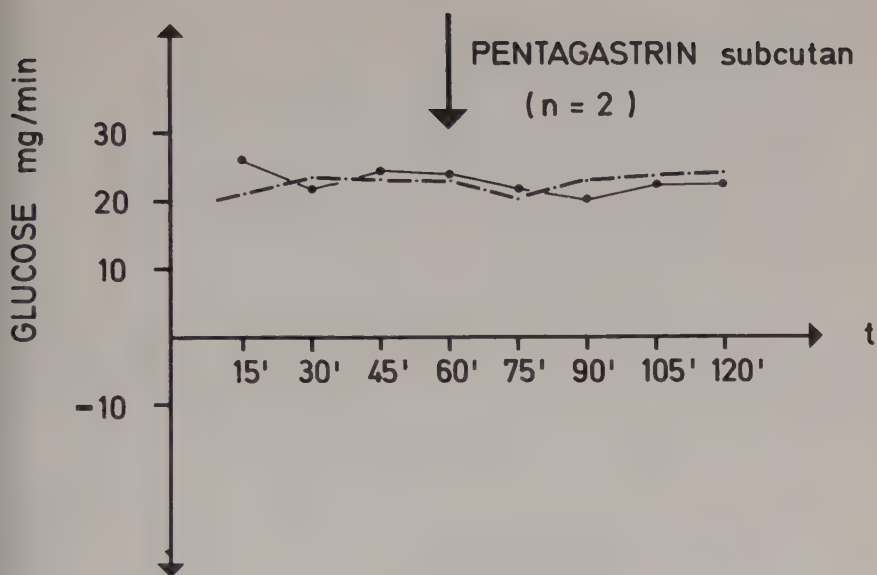


Abb. 19:

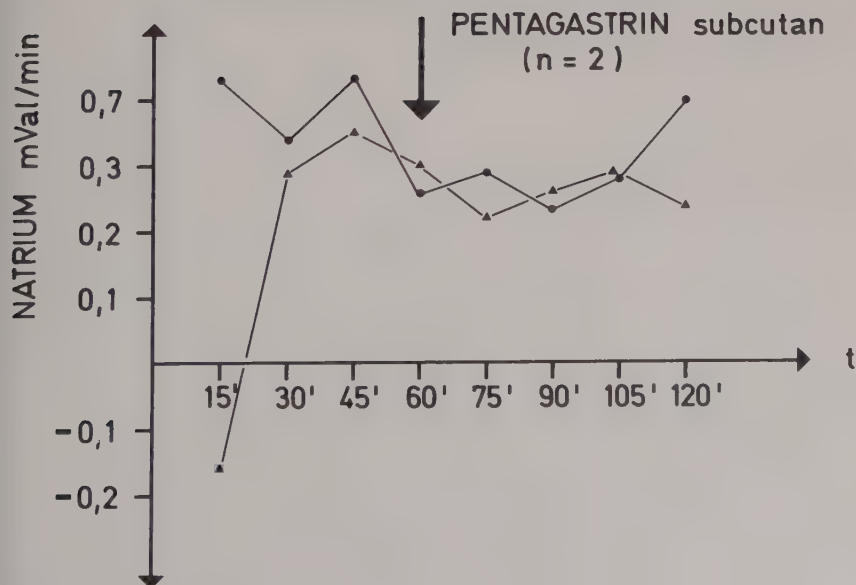
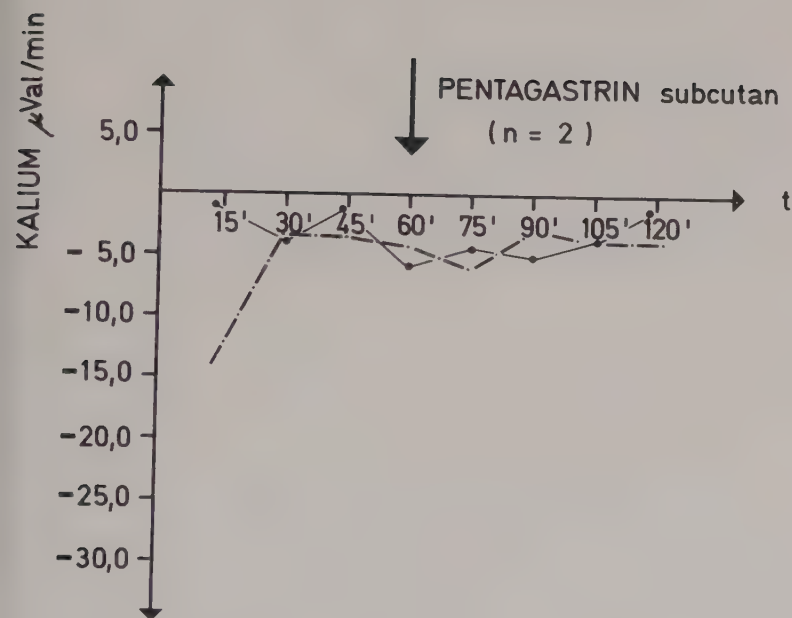


Abb. 20:



3.3. Resorption von Wasser, Glucose, Natrium und Kalium unter kontinuierlicher Infusion von physiologischer Kochsalzlösung während der zweiten Stunde.

Wie aus Abb. 21, 22, 23 und 24 zu ersehen ist, zeigt sich bei den 2 untersuchten Patienten auch ohne zusätzliche Gabe von Pentagastrin während der 2. Stunde keine Änderung der Resorptionsverhältnisse von Wasser, Natrium, Kalium und Glucose. Auffallend ist allerdings, daß ein Proband über die gesamte Versuchszeit nur geringste Resorption bzw. Sekretion von Wasser, Natrium und Kalium erkennen läßt. Lediglich eine vergleichsweise jedoch mäßige Glucoseresorption ist zu beobachten. Derartige Einzelverläufe dürften im Sinne von phys. Normvarianten zu sehen sein.

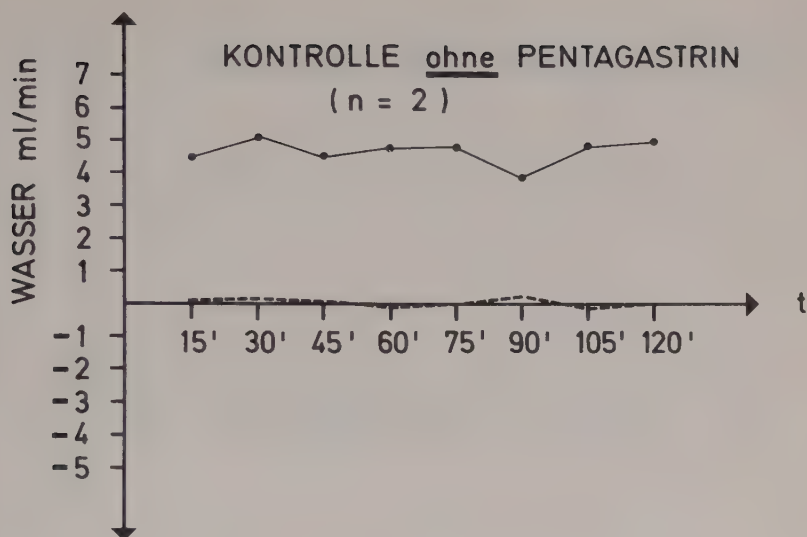
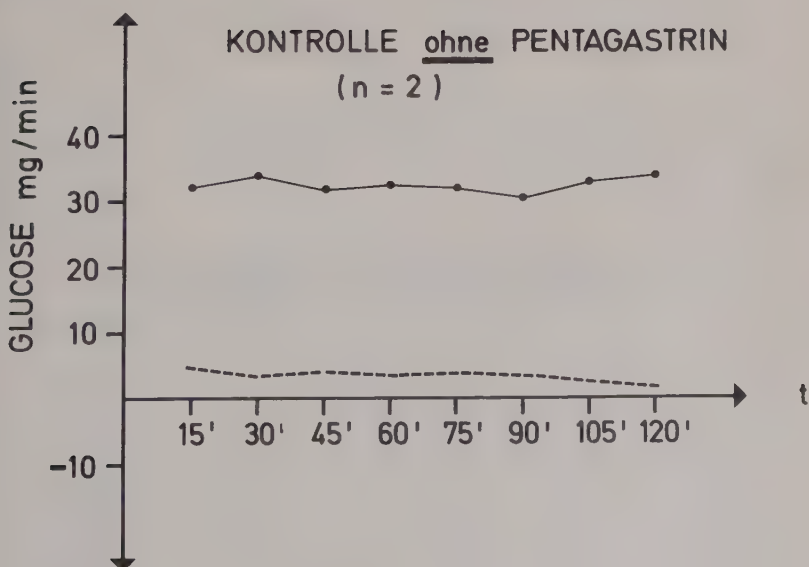


Abb. 22:



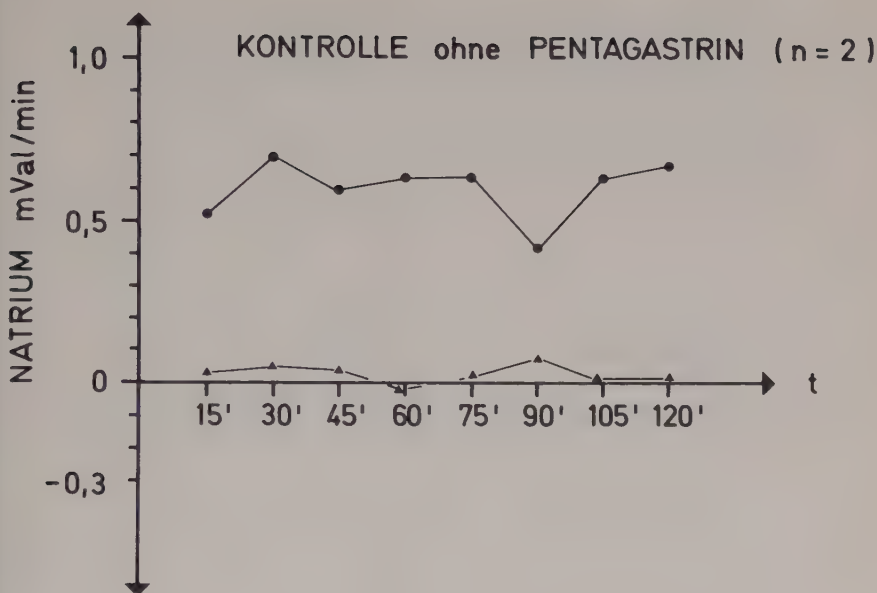
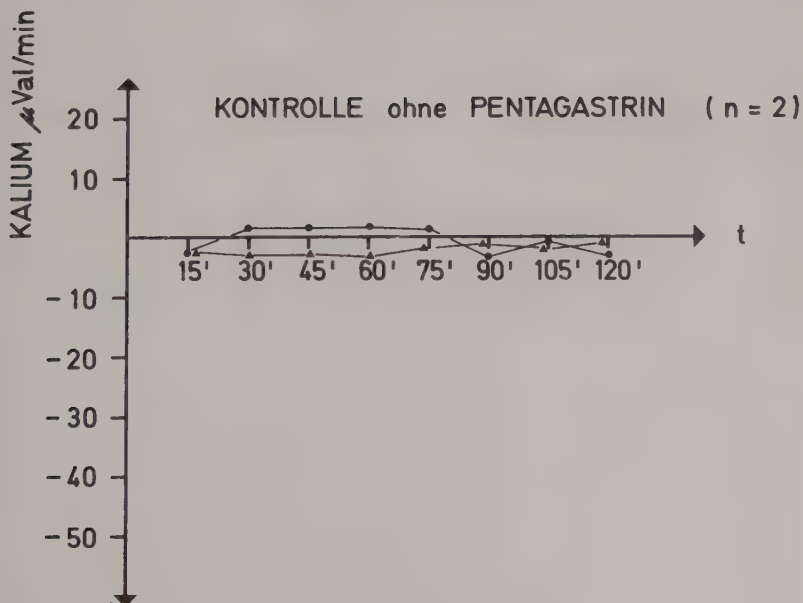


Abb. 24:



3.4. Maximaler Säurestimulationstest

Die Versuchsreihen mit intravenöser und subcutaner Pentagastringabe wurden im Rahmen eines maximalen Säurestimulationstests (Pentagastrintest) vorgenommen. Es zeigte sich ein deutlicher Sekretionsanstieg des Magensaftes (Tab. II).

Tabelle 2

1. Patient	Basalsekretion mval/h	stimulierte Sekretion mval/h
------------	--------------------------	---------------------------------

Ergebnisse nach intravenöser Pentagastringabe

1. G.G.	0	5,7
2. K.L.	3,5	15,1
3. K.R.	2,3	5,0
4. B.K.	8,7	14,0
5. E.V.	3,9	14,8
6. S.K.	zu geringes Volumen	
7. K.P.	2,0	16,7
8. R.G.	zu geringes Volumen	
9. H.C.	17,2	32,0
10. R.L.	2,8	20,3
11. K.N.	zu geringes Volumen	

Ergebnisse nach subcutaner Pentagastringabe

1. H.D.	2,4	5,2
2. N.M.	7,5	29,6

3.5. Kontamination

Die Kontamination des Dünndarmanteils oberhalb des Ballons von oral übergetretener Testlösung betrug $4,37\% \pm 4,88$, die Kontamination des Magens $0,69\% \pm 0,58$.

3.6. Kontaktdauer der Perfusionslösung mit dem Darm

Bei allen 15 Probanden wurde nach Versuchsende 1 ml Methylenblau in den Perfusionsschlauch injiziert und in Minutenabständen registriert, wann und mit welcher Intensität das Methylenblau im Perfusat wieder sichtbar wurde. Die willkürlich festgelegte Abstufung in 4 mögliche Intensitätsgrade (Grad 0: keine Blaufärbung nachweisbar, Grad 3: maximale tiefblaue Färbung) erfolgte durch optische Schätzung.

Abbildung 25 gibt die Mittelwerte mit Standardabweichung der Färbungsstufen in Abhängigkeit von der Zeit wieder. Während der ersten 2 Minuten war lediglich bei einem Probanden eine Blaufärbung des Perfusats zu beobachten, nach 3 Minuten schon bei 12 und nach 5 Minuten bei 14 Versuchspersonen. Die höchsten durchschnittlichen Intensitätsgrade zeigten sich in der 5. Minute. Danach nahm die Farbinintensität kontinuierlich ab. Nach 11 Minuten war bei 7 Probanden keine Blaufärbung mehr nachweisbar, die übrigen Versuchspersonen zeigten nur noch eine schwache Anfärbung (Intensitätsgrad 1). Dieser in Abbildung 25 gezeigte typische Kurvenverlauf war im Prinzip auch

Tabelle 3

Farbintensitätsgrade im Perfusat nach Injektion von 1 ml Methylen-
blau in Abhängigkeit von der Zeit (registriert in 1 Min.-Abständen)

Minuten 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

Nach Pentagastringabe intravenös

Patient

G.G.	0	0	1	3	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0
K.L.	0	0	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
K.R.	2	2	3	3	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0
K.B.	0	0	1	1	2	3	3	3	2	2	1	1	0	0	0
E.V.	0	0	1	3	3	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0
S.K.	0	0	0	0	2	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1
K.P.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
R.G.	0	0	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
H.C.	0	0	3	2	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0
R.L.	0	0	2	2	3	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0
K.N.	0	0	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Nach Pentagastringabe subcutan

H.D.	0	0	1	3	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
J.M.	0	0	0	0	1	3	1	1	1	1	1	0	0	0	0

ohne Pentagastrin

.R.	0	0	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	0
.S.	0	0	3	3	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0

bei jedem einzelnen Probanden zu beobachten: Nach 2 Minuten schneller Anstieg der Farbtintensität mit anschließend vergleichsweise langsamen Abfall. Eine Ausnahme machte lediglich 1 Proband, der erst nach 13 Minuten eine schwache Blaufärbung erkennen ließ. Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß nach einer durchschnittlichen Passagedauer der 30 cm langen Teststrecke von 2 Minuten die Methylenblauprobe nach etwa 8 - 13 Minuten das Dünndarmsegment wieder verlassen hat. Auffallende Unterschiede im Transportablauf, soweit bei dieser etwas groben Meßmethode beurteilbar, waren sowohl nach Gabe von Pentagastrin subcutan als auch nach Testung ohne Pentagastringabe nicht zu beobachten (siehe auch Tabelle III). Eine deutliche Beeinflussung der Dünndarmmotilität im Sinne einer Transportbeschleunigung bzw. -verlangsamung durch Pentagastrin ist somit zumindest fraglich.

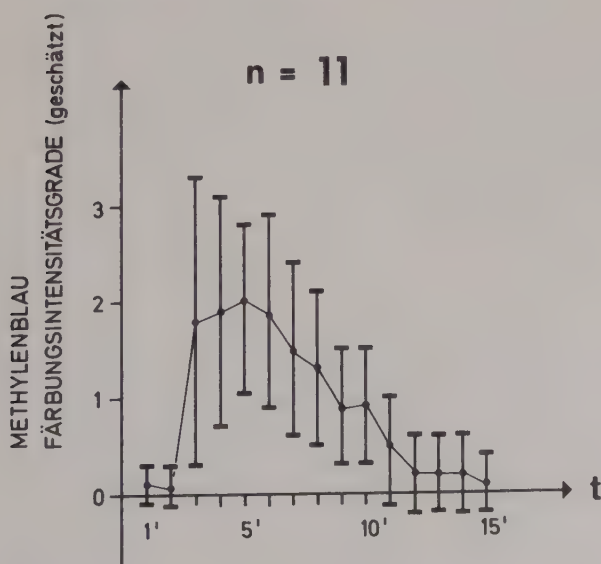


Abb. 25:

IV. DISKUSSION

- 4.1. Unter kontinuierlicher Gabe von Pentagastrin war zwar ein deutlicher Sekretionsanstieg des Magensaftes zu beobachten; die Resorptionsverhältnisse im Jejunum haben sich jedoch nicht verändert. Daß die Diagramme der Mittelwerte einen geringen Rückgang der Wasser- und Natriumresorption sowie eine geringe Zunahme der Kaliumsekretion für die 90-, 105- und 120-Minutenwerte (unter Pentagastrin) erkennen lassen, ist für eine allgemein gültige Aussage nicht ausreichend.
- 4.2. Durch die einmalige subcutane Pentagastringabe in gleicher Dosierung sollte die Möglichkeit einer zu geringen Dosierung von Pentagastrin, die zwar zur maximalen Stimulierung der Magensäure ausreicht, aber noch keine deutliche Wirkung auf die Resorptionsverhältnisse im Dünndarm entfalten konnte, ausgeschlossen werden. Die kurzfristige, vergleichsweise höhere Pentagastrinserumkonzentration vermochte jedoch ebenfalls keine Resorptionsänderung herbeizuführen.
- 4.3. Ebenfalls unverändert blieben die Resorptionsverhältnisse in einer dritten Versuchsreihe, die ohne Pentagastringabe durchgeführt wurde. Eine nur durch die Zeit bedingte Resorptionsänderung war nicht zu

beobachten.

Einflüsse auf das Resorptionsverhalten, die sonst möglicherweise durch eine Pentagastrinwirkung überlagert oder aufgehoben worden wären, konnten somit ausgeschlossen werden.

4. Diskussion der Resorption von Wasser, Natrium, Kalium und Glucose.

4.1. Bisherige Untersuchungen zeigten, daß es sich bei der Wasserresorption im wesentlichen um einen passiven Vorgang handelt, der von der aktiven Resorption sonstiger gelöster Teilchen abhängig ist (Fordtran und Ingelfinger). Bei den eigenen Untersuchungen fand sich eine deutliche Wasserresorption, die, wenn man die einzelnen individuellen Verläufe betrachtet, erheblichen Schwankungen unterlag. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Sladen, der feststellte, daß die Resorption von Wasser bei verschiedenen Personen beträchtliche Unterschiede zeigt. In vielen Fällen ließ sich sogar eine Nettosekretion von Wasser in das Darmlumen nachweisen (Sladen und Dawson).

4.2. Natrium wurde überwiegend resorbiert, wobei wiederum erhebliche individuelle Einzelschwankungen zu beobachten waren. Vergleicht man die Mittelwertkurven der Wasser- und Natriumresorption (Abb. 5 und 11), so findet sich eine synchrone Änderung des Resorptionsverhaltens von Wasser und Natrium in den 8 aufeinander-

folgenden Sammelperioden. Diese Beobachtung entspricht der von Haberich gemachten Erfahrung, daß eine Kopplung von Natrium- und Wasserresorption besteht. Dabei handelt es sich um einen aktiven Transportmechanismus für Natrium, der einen passiven Wasserfluß in äquivalenten Mengen induziert (Haberich et al.; Schultz und Curran).

4.4.3. Im Gegensatz zur Natriumresorption handelt es sich bei Kalium um einen passiven, d.h. konzentrations-abhängigen Transport (Turnberg). Phillips und Summerskill fanden, daß Kalium nur dann resorbiert wird, wenn eine Konzentration höher als 5 mÄq/L vorliegt, ist sie niedriger, wird Kalium sezerniert (Phillips und Summerskill). Diese Feststellung deckt sich mit den eigenen Untersuchungen, die bei einer durchschnittlichen Kaliumkonzentration von $2,77 \pm 0,49$ mÄq/L eine überwiegende Kaliumsekretion zeigten.

4.4.4. Der Glucoseresorption liegt ein aktiver Transportmechanismus zu Grunde (Crane). Bis zu einer Perfusionsrate von 12g Glucose/Std. stehen Perfusions- und Resorptionsrate in einem linearen Verhältnis zueinander (Holdsworth und Dawson). Malawer, der die Glucoseresorption am Menschen unter Verwendung einer 2-Lumensonde in einem 30 cm langen Jejunumsegment untersuchte, fand bei einer Perfusionsrate von 2,8g Glucose/Std. eine Resorption von 71%.

Nur gering von Malawers Ergebnis differiert das Resultat aus den eigenen Untersuchungen: Die durchschnittliche Glucoseresorption bei einer Perfusionsrate von 1,73g Glucose/Std., ermittelt aus den Resorptionsraten der ersten 4 Sammelperioden (also ohne mögliche Einflußnahme durch Pentagastrin) bei 11 Probanden, betrug 68%.
(Malawer et al.)

4.5. Diskussion unterschiedlicher Methoden

4.5.1. Im Gegensatz zu einem Teil der oben genannten Arbeiten (siehe auch Kap. 1 und Tab. IV) wurde bei den eigenen Untersuchungen durch die Verwendung der 5-Lumensonde eine Absaugmöglichkeit für das Magensekret geschaffen.

Ein darüberhinaus oral der Perfusionsstrecke gelegener Ballonverschluß sollte verhindern, daß dennoch übergetretene (geringe) Magensekretmengen im Jejunum zur Wirkung kommen.

Nun muß aber durch die maximale Stimulierung der Magensäure durch Pentagastrin damit gerechnet werden, daß durch Säuerung des Dünndarms bei fehlender Absaugungsmöglichkeit von Magensekret und/oder fehlendem Ballonverschluß Wechselwirkungen erzeugt werden, die die eigentlichen Versuchsergebnisse verfälschen. Die folgenden zitierten Arbeiten sollen dies aufzeigen: Untersuchungen von Wormsley ergaben, daß durch Säuerung

Untersucher	Proband	Ballonver- schluß	Magen- sonde	besondere Be- dingungen	Wasser und Natrium	Kalium	Glucose
Gardner et al.	Hamster in vitro	nein	nein	isolierte Dün- darmschlinge (unt.Drittel)	ja	nein	fehlt
Gingell et al.	Hund	nein	nein	isolierte Jeju- num-Schlinge	nein	ja	fehlt
Bynum et al.	Hund	nein	nein	isolierte Jeju- num-Schlinge (ob.Drittel)	ja	ja	fehlt
Barbezat et al.	Hund	nein	Magen- fistel	isolierte Jeju- num-Schlinge	ja	ja	fehlt
Modigliani et al.	Mensch	ja	ja	im Jejunum mit Mannitolzusatz ----- im Jejunum mit Glucosezusatz	nein ja	nein ja	fehlt nein
Moshal et al.	Mensch	nein	ja	im oberen Jeju- num ----- im mittleren Je- junum	nein ja	nein nein	nein ja
eigene Un- tersuchung	Mensch	ja	ja	im oberen-mitt- leren Jejunum	nein	nein	nein

des Duodenums eine deutliche Volumenzunahme des Dünndarmsekrets bei gleichzeitiger Abnahme der Osmolalität erfolgt (Wormsley).

Konturek stellte fest, daß eine Säureperfusion des Jejunum einen Anstieg der Volumenrate und des Bicarbonatgehaltes des Pancreassekrets bewirkt, der etwa 40% der maximalen Sekretinstimulation entspricht. Er schloß daraus, daß Sekretin durch Säuerung des Jejunum freigesetzt werden kann (Konturek).

Es stellt sich also die Frage, ob ein Teil der bisherigen, zu den eigenen im Widerspruch stehenden Ergebnisse nicht durch die direkte Pentagastrinwirkung auf den Dünndarm, sondern auf dem Umweg über die Freisetzung von Sekretin durch vermehrt gebildete Magensäure zustande gekommen sind.

4.5.2. Nimmt man die Arbeit von Moshal et al. als Diskussionsgrundlage (unter Pentagastrin im oberen Jejunum keine, im mittleren Jejunum deutliche Resorptionsminderung von Wasser, Natrium und Glucose), so erhebt sich die Frage, ob eigene Beobachtungen möglicherweise mit dem Weiterwandern der Sonde im Zusammenhang stehen (siehe auch Ka. 4.6.).

Die geringe, statistisch jedoch nicht signifikante Resorptionsminderung von Natrium und Wasser im Laufe der 2. Stunde wäre dann dadurch zu erklären, daß bereits Jejunumabschnitte erreicht wurden, die auf Pentagastrin mit Resorptions-

änderungen reagieren, jedoch noch nicht der Abschnitt (nach Moshal mittl. Jejunum) in den Resorptionsänderungen statistisch signifikant erfaßbar sind.

Voraussetzung für diese Erklärung wäre eine kontinuierliche Zunahme der Resorptionsbeeinflussung durch Pentagastrin je weiter aboral die Messung im Jejunum erfolgt.

4.5.3. Im Widerspruch zu den eigenen Untersuchungen

stehen die Ergebnisse von Modigliani et al., der eine Pentagastrinwirkung nur in Gegenwart von Glucose nachweisen konnte. Die Unterschiede waren jedoch vergleichsweise gering und gerade eben statistisch signifikant.

Eine Erklärung ergibt sich vielleicht, wenn man die von den verschiedenen Untersuchern bisher verwandten Glucosekonzentrationen vergleicht: Bynum et al. - 50 mg%, Moshal et al. 135 mg%, eigene Untersuchung 310 mg%, Modigliani 540 mg%. Die verwendete Glucosekonzentration liegt somit bei den Untersuchungen von Modigliani vergleichsweise deutlich höher. Möglicherweise entsteht eine signifikante Pentagastrinwirkung erst in Gegenwart einer höheren Glucosekonzentration, als in den eigenen Untersuchungen verwendet.

4.6. Mittels Durchleuchtungskontrollen vor Versuchsbeginn und nach Versuchsende ließ sich bei den eigenen Untersuchungen beobachten, daß trotz Fixierung der Sonde am Mundwinkel ein Weiterwandern der Sonde

nicht zu verhindern war. Das Ausmaß der Lageänderung war röntgenologisch naturgemäß nicht genau erfaßbar, jedoch dürften häufig mittlere bis untere Jejunumanteile erreicht worden sein.

Es bleibt zu diskutieren, inwieweit Motilitätsbewegungen bzw. Änderungen zu einem "Zusammenziehen" des Darms über der Perfusionsstrecke zu wechselnden Vergrößerungen der Resorptionsfläche geführt haben.

Derartige Motilitätsänderungen würden die teils erheblichen Einzelschwankungen mit und ohne Pentagastrin, die bei der Wasser- und Elektrolytresorption bzw. -sekretion jedes Patienten beobachtet werden konnten, erklären.

4.7. Soweit bei nur zwei Probanden, bei denen ohne vorherige Pentagastringabe die Methylenblauprobe durchgeführt wurde, ein Vergleich zulässig ist, zeigte sich keine Veränderung der intraluminellen Transportgeschwindigkeit des Perfusats unter Pentagastrin. Bestätigt wird dieses Ergebnis durch die Untersuchung von Modigliani, der unter Pentagastrin keine Transportbeschleunigung der Testlösung entlang der Perfusionsstrecke beobachten konnte.

4.8. Abschließend läßt sich feststellen, daß die bisherigen Untersuchungen zur Frage der Pentagastrinwirkung auf die Resorptionsverhältnisse im Jejunum mit ihren Ergebnissen sowohl untereinander, als auch verglichen mit den eigenen, erheblich voneinander abweichen und sich zum Teil widersprechen. Mögli-

cherweise liegen die Unterschiede und Widersprüche in den nicht einheitlichen Versuchsmethoden und Bedingungen. Vergleiche der Ergebnisse sind somit nur bedingt verwertbar. In den eigenen Untersuchungen war jedenfalls keine Pentagastrinwirkung zu beobachten.

Auch unter Zugrundelegung der Ergebnisse anderer Autoren ist der Schluß erlaubt, daß Pentagastrin keine wesentliche Rolle bei der physiologischen Regulation des Wasser-, Elektrolyt- und Glucosetransports im Dünndarm spielt.

Solange die Wirkung der gastrointestinalen Hormone auf den intestinalen Elektrolyttransport noch weitgehend unbekannt ist, muß man ihre Funktionsrolle noch weiter abklären, ehe die Ergebnisse von Gingell einem Pentagastrineffekt zugeordnet werden dürfen (Hubel).

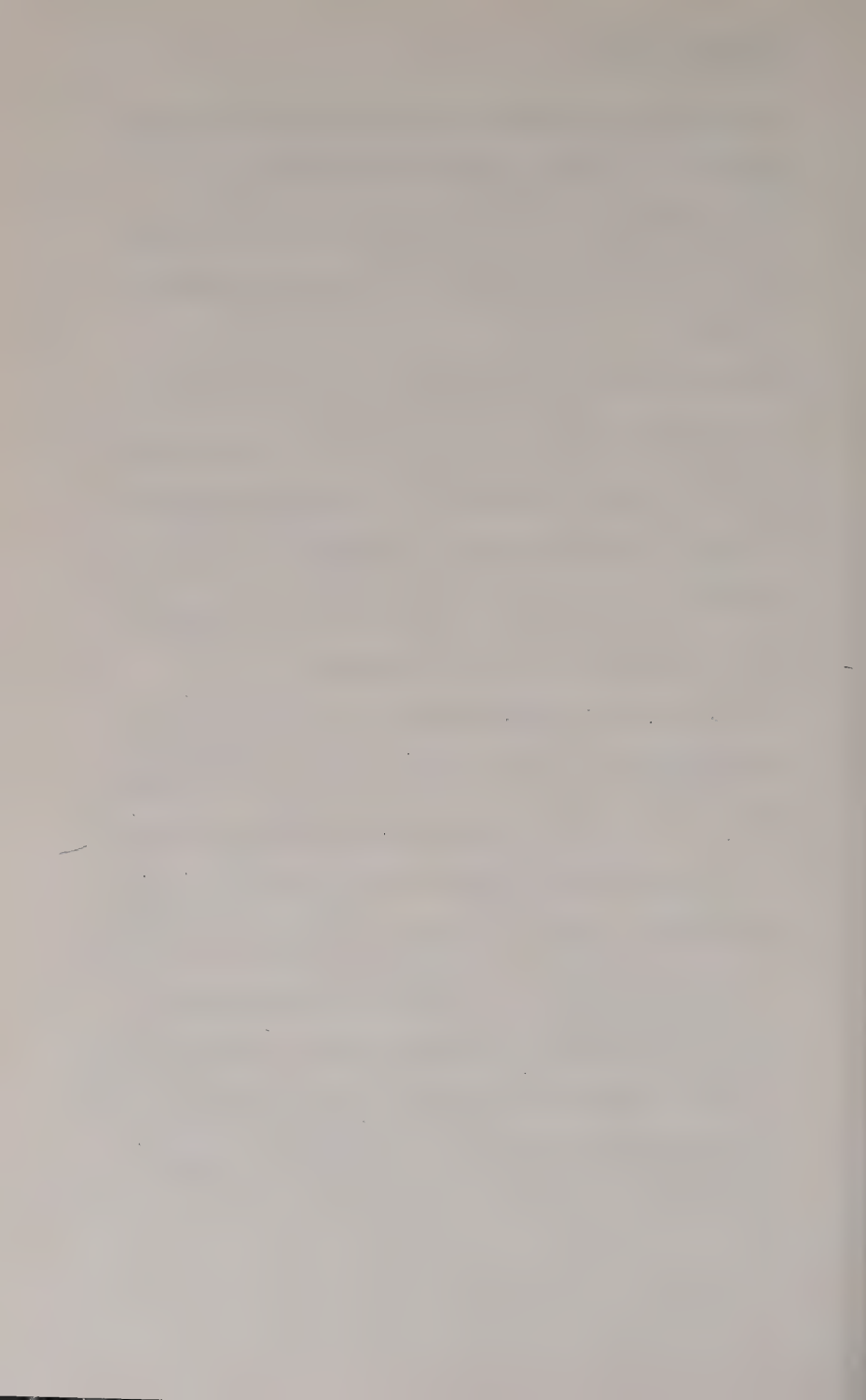


V. ZUSAMMENFASSUNG

Bisherige Untersuchungen ergaben widersprechende Resultate: Teils wurde eine Resorptionsminderung von Wasser und den Elektrolyten im Dünndarm unter der Gabe von Pentagastrin festgestellt, teils zeigte Pentagastrin keinen Einfluß auf die Resorptionsverhältnisse.

Um die Wirkung von Pentagastrin auf die Resorption von Wasser, Natrium, Kalium und Glucose zu erfassen, wurde bei den eigenen Untersuchungen das Resorptionsverhalten ohne und während der Gabe (intravenös sowie subcutan) von Pentagastrin im menschlichen Jejunum geprüft. Die Pentagastrin-Dosis betrug 6 µg/Kg Körpergewicht, entsprechend der Dosis, die eine maximale Stimulierung des Magensaftes bewirkt.

Mittels einer 5-Lumen-Sonde wurde ein 30cm langes Jejunumsegment mit einer modifizierten Tyrode-Lösung perfundiert. Unmittelbar oral der Meßstrecke befand sich ein Ballonverschluß, um das Obertreten von Dünndarmsekret und Gallenflüssigkeit zu verhindern, oral des Ballons wiederum ein Lumen als Absaugmöglichkeit für Dünndarmsekret, im Magen schließlich ein 5. Lumen zur Magensekretabsaugung. Die Perfusion erfolgte mit einer Geschwindigkeit von 9,5 ml/min. Polyäthylenglycol-¹⁴ mit 5 g/L Polyäthylenglycol als Trägersubstanz wurde der Testlösung als nicht resorbierbare Testsubstanz zugesetzt. Nach einer Vorlaufperiode von 30 Min. er-



folgte die Sammlung der perfundierten Testlösung in 15 - Minuten - Abständen über 2 Stunden. 11 Patienten erhielten die Pentagastrin-Dosis kontinuierlich intravenös während der 2. Stunde, 2 Patienten als einmalige subcutane Injektion zu Beginn der 2. Stunde.

Ergebnisse:

Weder nach intravenöser, noch nach subcutaner Gabe bewirkte Pentagastrin eine Änderung des Resorptionsverhaltens von Wasser, Natrium, Kalium und Glucose. Während beider Versuchsstunden fand sich eine Resorption von Wasser, Natrium und Glucose sowie Sekretion von Kalium, wobei jedoch erhebliche individuelle Einzelschwankungen zu beobachten waren. Eine deutliche Zunahme der Magensaftsekretion unter der Gabe von Pentagastrin wurde bei 10 von 13 Probanden nachgewiesen.

Auch unter Zugrundelegung der Ergebnisse anderer Autoren die sich zum Teil widersprechen und möglicherweise auf unterschiedliche Versuchsmethoden und Bedingungen zurückzuführen sind, ist der Schluß erlaubt, daß Pentagastrin keine wesentliche Rolle bei der physiologischen Regulation des Wasser-, Elektrolyt- und Glucosetransports im Dünndarm spielt.

VI. LITERATURÜBERSICHT

1. Barbezat, G. and
M.I. Grossman: Stimulation of intestinal
secretion by peptide hormones.
Symposion S4, 629 c (abstr.),
Kongreß für Gastroenterologie,
Paris, 1972
2. Beacham, J.,
P.H. Bentley,
R.A. Gregory,
G.W. Kenner,
J.K. MacLeod and
R.C. Sheppard: Human Gastrin: Isolation,
structure and synthesis.
Synthesis of human Gastrin
I. Nature 209, 585-586 (1966)
3. Bentley, P.H.,
G.W. Kenner and
R.C. Sheppard: Human Gastrin: Isolation,
structure and synthesis.
Structures of human Gastrins
I. and II. Nature 209, 583-
585 (1966)
4. Blair, E.L.,
A.A. Harper,
H.J. Lake,
J.D. Reed and
T. Scratcherd: A simple method of preparing
gastrin.
J. Physiol. London 156,
11-13 (1961)
5. Bynum, T.E.,
EJDL Jacobson and
L.R. Johnson: Effects of Gastrin on intestinal
absorption. Department of
Physiology and Biophysics,
University of Oklahoma Medical
Center, Oklahoma City, Oklahoma
(Abstr.) Gastroenterology 767
(1971)

6. Crane, R.K.: Absorption of sugars: Mechanism of sugar absorption. Handbook of Physiology, Alimentary Canal, Vol. III, Intestinal Absorption: 1338-1341 (1968)
7. Edkins, J.S.: On the chemical mechanism of gastric secretion.
Pro. Roy.Soc., Ser. B 76: 376 (1905)
8. Ewe, K. and W.H.J. Summerskill: Transfer of ammonia in the human jejunum. The journal of laboratory and clinical medicine, Vol. 65, No. 5, 839-847 (1965)
9. Grossman, M.I.: Effect of gastrin, cholecystokinin and secretion on gastric and pancreatic secretion: A theory of interaction of hormones. Origin, chemistry, physiology and pathophysiology of the gastrointestinal hormones.
Internationales Symposion Wiesbaden 129-139 (1969)
10. Haberich, F.J., R. Herzer, W. Ohm: Resorptions- und Sekretionsstudien am Darm: 2. Die Natrium- und Wasserflüsse am Dünndarm der wachen Ratte bei Perfusion mit verschiedenen konzentrierten NaCl-Lösungen.
Z.ges.exp. Med., 150, 229-238 (1969)
11. Holdsworth, C.D. and A.M. Dawson: The absorption of monosaccharides in man.
Clin.Sic. 27, 371-379 (1964)

12. Hubel, K.A.: Comment zur Arbeit von Gingell J.C.
(siehe auch Lit. 16) Gastroenterology,
56, 376-377 (1969)
13. Komarov, S.A.: Gastrin. Pro.Soc. Exptl. Biol.Med.38
514-516 (1938)
14. Konturek, S.J.: Effect of secretin and jejunal acidifi-
cation on gastric and pancreatic
secretion in man.
Gut. 11, 158-162 (1970)
15. Malawer, S.J., Interrelation between jejunal absorp-
M.F. Ewton, tion of sodium, glucose and water in
J.S. Fordtran and man. (abstr.)
J.F. Ingelfinger: J.Clin.Invest. 44, 1072-1073 (1965)
16. Modigliani, R., Effets de la pentagastrine sur l'ab-
J.Y. Mary et sorption de l'eau, des electrolytes
J.J. Bernier: et du glucose par l'intestin grele de
l'homme.
Symposion T 11, 635c, (abstr.),
Kongreß für Gastroenterologie, Paris
(1972)
17. Fordtran, J.S.: Marker perfusion technoues for measu-
ring intestinal absorption in man.
Gastroenterology 51, 1089-1093 (1966)
18. Fordtran, J.S., Absorption of water, elektolytes and
F.J. Ingelfinger: sugars from the human gut: Water. Hand-
book of Physiology, Alimentary Canal,
Vol. III, Intestinal Absorption:1460-
1463 (1968)
19. Gardner, J.D., Alterations of in vitro fluid and elec-
G.W. Peskin, trolyte absorption by gastrointestinal
J.J. Cerda and hormones.
F.P. Brooks: Amer.J.Sur. 113, 57-64 (1967)

20. Gingell, J.C.,
M.D. Davies and
R. Shields: Effect of a synthetic gastrin-like
pentapeptide upon the intestinal
transport of sodium, potassium and
water. From the Department of Sur-
gery, The Royal Infirmary, Cardiff.
Gut, 9, 111-116 (1968)
21. Gregory, R.A. and
H.J. Tracy: The preparation and properties of
gastrin.
J. physiol. London 149, 70 P (1959)
22. Gregory, R.A. and
H.J. Tracy: The constitution and properties of
two gastrins extracted from hog an-
tral mucosa. I. The isolation of two
gastrins from hog antral mucosa.
II. The properties of two gastrins
isolated from hog antral mucosa.
Gut 5, 103 (1964)
23. Gregory, R.A.,
H.J. Tracy and
M.I. Grossman: Human gastrin: Isolation, structure
and synthesis. Isolation of two gas-
trins from human antral mucosa.
Nature 209, 583 (1966)
24. Moshal, M.G.,
S.A. Broitman and
N. Zamcheck: Inhibition of glucose, water and
electrolyte absorption by penta-
gastrin.
Symposion S4, 628c (abstr.),
Kongreß für Gastroenterologie,
Paris (1972)
25. Phillips, S.F. and
W.H.J. Summerskill: Comparison of electrolyte transport
in relation to intraluminal concen-
trations in the human jejunum and
ileum (abstr.).
J.Clin.Invest. 45, 1056 (1966)

26. Schultz, S.G. and P.F. Curran: Intestinal absorption of sodium chloride and water: Sodium transport. Handbook of Physiology, Alimentary Canal, Vol. III, Intestinal Absorption: 1249-1252 (1968)
27. Shields, R., J. Harris, M.W. Davies: Suitability of polyethylene glycol as a dilution indicator in the human colon. Gastroenterology 54, 331-333 (1968)
28. Sladen, G.E. and A.M. Dawson: An evaluation of perfusion techniques in the study of water and electrolyte absorption in man: the problem of endogenous secretions. Gut 9, 530-535
29. Turnberg, L.A.: Potassium transport in the human small bowel. Gut 12, 811-818 (1971)
30. Wingate, D.L., R.J. Sandberg, S.F. Phillips: A comparison of stable and C^{14} -labelled polyethylen glycol as volume indicators in the human jejunum Gut 13, 812-815 (1972)
31. Wormsley, K.G., M.P. Mahoney and M. Ng: Effects of a gastrin like pentapeptide (I.C.I. 50/123) on stomach and pancreas. Lancet, 1, 993-996
32. Wormsley, K.G.: Response to duodenal Acidification in Man. Scan.J. of Gastroenterology 4, 717-726 (1969)

Herrn Professor Dr. med. K. Ewe möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und seine jederzeit freundliche und hilfsbereite Unterstützung herzlich danken.

Weiterhin möchte ich Herrn Prof. Dr. J. Michaelis und Herrn Prof. Dr. Berger vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation für die Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung danken.

Auch Fr1. Endermann sei hiermit herzlichen Dank für die Med.techn. Unterstützung ausgesprochen.

Lebenslauf

Am 24. März 1946 wurde ich, Ulrich Hoditz, als einziges Kind des inzwischen verstorbenen Dr.med.dent. Herbert Hoditz und seiner Frau Irmgard, geb. Menzebach in Olpe/Westf. geboren.

Von 1952 - 1956 besuchte ich die Grundschule am Riederberg in Wiesbaden. 1956 wechselte ich in das Leibnitz-Gymnasium, Wiesbaden, das ich 1965 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Mein Medizinstudium nahm ich im Sommersemester 1965 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz auf. 1966 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1968 die ärztliche Vorprüfung. Die ärztliche Prüfung beendete ich am 7. Juli 1971 mit der Note "gut" erfolgreich.

Meine Medizinal-Assistentenzeit absolvierte ich an den Universitätskliniken der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz.

Seit Oktober 1972 befinde ich mich in der Facharztausbildung für Röntgenologie und Strahlenheilkunde und bin am Zentral-Röntgeninstitut des St. Josefs-Hospitals in Wiesbaden tätig.

